

Besitzt das Adrenalinpräparat EPPY pupillomotorische Eigenschaften?

von

Assad Oulabi

aus Aleppo (Syrien)

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533916_0032

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. E. Schreck

Besitzt das Adrenalinpräparat EPPY

pupillomotorische Eigenschaften?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Assad Oulabi

aus Aleppo (Syrien)

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. Erich Wetterer

Referent: Professor Dr. Robert Siebeck

Korreferent: Professor Dr. Eugen Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juli 1967

Die augendrucksenkende Wirkung von Adrenalin-abkömmlingen wurde erstmals von WESSELY 1900, 1906 und 1908 im Tierversuch sowohl nach sub-conjunctivaler Injektion als auch nach wiederholtem Einträufeln nachgewiesen.

Schon vor diesen experimentellen Untersuchungen hatte DARIER dem Vorschlag von BATES folgend in Glaukomaugen Nebennierenrindenextrakt zur Unterstützung der Cocainwirkung in die Augen geträufelt und dabei eine Drucksenkung beobachtet; besonders zur Ergänzung der Behandlung mit Mioticis fand er Adrenalin besonders geeignet, da es durch Anaemisierung des Bulbus den Abtransport durch die Blutbahn verzögerte und damit die Resorption begünstigte.

Ähnliches beobachteten McCALLAN, JESSOPS und SENN, die jedoch gelegentlich nach Adrenalin Drucksteigerungen sahen und vor dessen kritiklosem Gebrauch warnten. Den typischen Verlauf der Drucksenkung schilderte THIEL an Hand zahlreicher Kurven.

Als eigentlicher Inaugurator der Adrenalintherapie des Glaukoms gilt HAMBURGER, der seit 1923 in zahlreichen Veröffentlichungen die Vorzüge der Behandlung

des chronischen Glaukoms mit Adrenalin allein und in Verbindung mit Mioticis preist, jedoch auf vielfache Kritik stößt. Die erforderlichen hohen Konzentrationen erzielte er anfangs mit subconjunctivalen Injektionen von Adrenalin, später mit Einträufeln von L-Glaukosan (2 % L-Adrenalin bitartar. mit Methylaminoacetobrenzkatechin).

Einen grundlegenden Fortschritt in der Indikationsstellung für die Adrenalintherapie stellte die Glaukomeinteilung nach der Kammerwinkelweite von BARKAN dar.

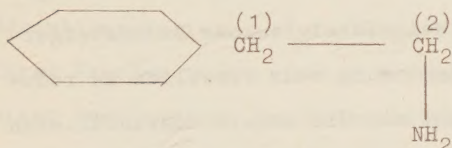
Untersuchungen des Kammerwinkels wurden erstmals 1898 von TRANTAS und 1914 von SALZ vorgenommen.

Ein noch heute brauchbares Gonioskop wurde 1920 von KOEPPE entwickelt, 1925 gab TRONCOSO eingehende Schilderungen des Kammerwinkels und 1940 legte BARTAU mit der Einteilung des Glaukoms nach der Weite des Kammerwinkels die Grundlagen für eine rationelle, weitgehend gefahrlose Behandlung des Glaukoms mit Adrenalinabkömmlingen. Nur Weitwinkelglaukome durften mit Adrenalinabkömmlingen behandelt werden, bei Engwinkelglaukomen bestand hingegen wegen der Mydriasis und der damit verbundenen Provokation eines Anfalls durch Winkelblock strenge Kontraindikation. An dieser klaren Indikationsstellung wurde auch für die zahlreichen halbsynthetischen sympathikomimetisch wirkenden Präparate

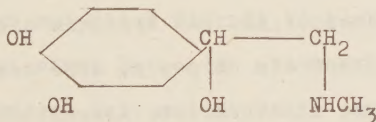
festgehalten, die in den folgenden Jahrzehnten für die Glaukombehandlung verwendet wurden, unabhängig vom Ausmaß ihrer mydriatischen Wirkung.

THIEL konnte nämlich zeigen, daß diese mydriatische Wirkung wesentlich von der chemischen Struktur abhängt:

das 1 Phenyl - 2 amino-äthan



besitzt eine ausgeprägte mydriatische Wirkung, auf den Binnendruck des gesunden Auges ist es ohne Einfluß. Das Adrenalin unterscheidet sich von diesem Grundgerüst durch Substitution des Phenylkerns mit 2 OH-Gruppen und eine weitere Hydroxylgruppe am 1 C-Atom; darüberhinaus ist der Aminogruppe eine zusätzliche Methylgruppe angelagert:



Dieser chemische Umbau geht mit einer weitgehenden Einschränkung seiner mydriatischen Wirkung einher, während das halbsynthetische Links-Glaukosan nur am Phenylkern eine OH-Gruppe besitzt und eine wesentlich stärkere mydriatische Wirkung aufweist.

Dieses Präparat ist indessen von so unangenehmen Nebenwirkungen begleitet, daß seine Anwendung ohne örtliche Betäubung kaum zumutbar ist. Das gutverträgliche und stabilere C-Ephedrin ist dagegen am Auge weit weniger wirksam (SPIERS). Darüberhinaus vermöchte die Beschränkung auf die Weitwinkelglaukome Drucksteigerungen nach Adrenalinanwendung zwar erheblich zu reduzieren, aber doch nicht mit Sicherheit auszuschließen (LEE).

Schließlich war auch das Problem der Haltbarkeit nicht zufriedenstellend gelöst, was allein aus der Tatsache erhellt, das Links-Glaukosan nur in Ampullen geliefert wird (Eppy). Um diesen Mängeln der Adrenalinpräparate - für die Glaukombehandlung verwendet - abzuhelpen, wurde 1961 ein Epinephrin-Präparat in den Laboratorien der Barnes-Hind-Pharmaceuticals nach einer stabilen Adrenalinlösung gesucht, die den gleichen P_H -Wert aufweist wie die Tränenflüssigkeit (7,4). Das Ergebnis dieser Bemühungen war das Präparat E p p y, eine durch Komplexbildung mit Borsäure stabilisierte Adrenalinbase. Die

Angleichung an das P_H der Tränenflüssigkeit ermöglichte die Anwendung einer hohen Konzentration (1 %) ohne unangenehme Begleiterscheinungen. Außerdem ermöglicht die stärkere Alkalität des Präparates eine bessere Penetration durch Cornea und Sklera.

Wie jedes andere Adrenalinpräparat kann Eppy sowohl isoliert als auch in Verbindung mit Mioticis zur Glaukombehandlung verwendet werden. Die Wirkung der Adrenalinpräparate auf den Augenbinnendruck beruht auf Ihrer Vasokonstriktorisches Wirkung, die einmal zu einer Verminderung des Bulbusvolumen, dann aber auch zu einer Hemmung der Kammerwassersekretion führt. Die Bedenken gegen eine Glaukombehandlung rühren von der pupillenerweiternden Wirkung; auf die in dem Prospekt der Pharmacia hingewiesen wird, da sie der durch Miotica verursachten Pupillenkontraktion entgegenwirkte.

In der Literatur über Eppy fanden wir nur einen Hinweis: STEIN betont den günstigen therapeutischen Effekt und die wünschenswerte Mydriasis beim Glaukom mit weiten Kammerwinkel.

Im Vertrauen auf diese Wirkung versuchten wir Eppy erstmals bei einem Patienten mit Sekundärglaukom, der auswärts längere Zeit mit Mioticis behandelt worden war. Es kam zwar zu einer deutlichen Anaemisierung des Bulbus,

dagegen blieb jegliche Wirkung auf die Pupille aus. Auf Links-Glaukosan trat dagegen eine Mydriasis mit leichter Drucksenkung auf, die dann durch Mydrial, Homatropin und Scopolamin noch verstärkt wurde. Dieses völlige Fehlen einer mydriatischen Wirkung veranlasste uns, die Frage der pupillenerweiternden Wirkung des Eppy gesondert zu prüfen.

Die pupillomotorische Wirkung von Eppy wurde an gesunden Versuchspersonen in dreierlei Weise untersucht:

- 1.) isoliert,
- 2.) auf einen Synergismus mit parasymphicolytischen Mydrioticis,
- 3.) auf einen Antagonismus zu parasymphicomimetischen Mioticis.

Die Methode ist bei SIEBECK und DIEHL ausführlich beschrieben und soll hier in Kürze beschrieben werden:

1.) isolierte Wirkung

Die Pupillenweite beider Augen wird zu Beginn jeder Testung mit dem Pupillometer nach Haab gemessen. In das linke Auge wird 1 Tropfen Eppy gegeben. In Abständen von 5 Minuten während der ersten 30 Minuten, dann in Abständen von 30 Minuten wird die Pupillenweite beider Augen gemessen, wobei die Versuchsperson so zur Raumbeleuchtung gestellt wird, daß die Pupille des

rechten Auges gleichweit ist wie zu Beginn des Versuches. Mit dieser Methode kann auch noch eine sehr schwache Mydriasis nachgewiesen werden.

2.) Der Synergismus zu parasymphathicolytischen Mydriaticis:

Zehn augengesunde Versuchspersonen erhielten in jedes Auge 1 Tropfen Mydriaticum Roche.

Nach 15 Minuten, nachdem eine deutliche Mydriasis eingetreten war, wurde in das linke Auge 1 Tropfen Eppy gegeben. Wieder wurde in Abständen von 5 Minuten die Pupillenweite beider Augen gemessen.

3.) Antagonismus zu parasymphathicomimetischen Mioticis:

Zehn augengesunde Versuchspersonen erhielten in jedes Auge 1 Tropfen einer 1 %igen Pilocarpinlösung. Nach 15 Minuten wurde in ein Auge 1 Tropfen Eppy gegeben. Die Pupillenweite beider Augen wurde in Abständen von 5 Minuten abgelesen. Derselbe Versuch wurde an zehn weiteren Versuchspersonen mit 0,5 %iger Pilocarpinlösung wiederholt.

E r g e b n i s s e

Das Ergebnis unserer Untersuchung läßt sich in einem Satz zusammenfassen:

weder isoliert noch in Kombination mit anderen pupillomotorisch wirkenden Phormacos besitzt Eppy irgendeinen Einfluß auf die Pupillenweite. Eine Mydriasis durch Mydriaticum Roche wird durch Eppy nicht verstärkt, der Ablauf einer Miosis durch Pilocarpin oder Eserin wird durch Eppy nicht abgekürzt, stets war die Pupille des Auges, welches Eppy erhalten hatte, gleichweit wie die Pupille des Kontrollauges.

D i s k u s s i o n

In der einschlägigen Literatur über Eppy (RIEGELMANN und FISHER, VAUGHAN, SHAFFER und RIEGELMANN, SPIERS) wird über eine pupillenerweiternde Wirkung des Eppy nichts erwähnt, lediglich STEIN weist auf die Mydriasis hin, während VAUGHAN, SHAFFER und RIEGELMANN lediglich die fehlende Miosis als Vorteil der Eppy-Behandlung gegenüber der Therapie mit Mioticis betonen.

Trotzdem besteht aufgrund der Erfahrungen in der Glaukombehandlung mit anderen Adrenalin (engl. Epinephrin-Präparaten) (LEE) die weitverbreitete Vorstellung, daß auch Eppy ein leichtes Mydriaticum sei; auch in der Werbeschrift der Pharmacia-Uppsala-Schweden - Deutsche Pharmacia GmbH - wird eine solche pupillenerweiternde Wirkung des Eppy behauptet, welche der durch Miotice verursachten Pupillenkonstruktur entgegenwirkte.

Unsere Untersuchungen haben indessen gezeigt, daß Eppy zu den Adrenalinabkömmlingen o h n e pupillenerweiternde Wirkung gehört.

Von den Präparaten, deren struktureller Aufbau dem

Adrenalin nahekammt, besitzen die Präparate Phenylaminoäther und Phenylaminopropan nach THIEL die stärkste mydriatische Wirkung. Durch Substitutionen am Phenylkern und am 1 C-Atom wird diese Wirkung in unterschiedlichem Maße abgeschwächt. Vom pupillomotorisch unwirksamen Adrenalin und vom pupillomotorisch wirksamen Suprareninum bitartaricum unterscheidet sich Eppy nur durch die unterschiedliche Komplexbildung an den beiden OH-Radikalen am Phenylkern.

Beim Eppy gehen die beiden ständigen OH-Gruppen am Phenylkern eine komplexe Bindung an Borsäure ein. Hierin kann möglicherweise die Ursache dafür liegen, daß die mydriatische Wirkung völlig aufgehoben ist. Einschränkend muß allerdings gesagt werden, daß sich unsere Untersuchungen ausschließlich auf augengesunde Versuchspersonen beziehen. Allerdings ist bei Glaukompatienten die Frage der medikamentös bedingten Pupillenerweiterung sehr viel schwerer zu entscheiden, da die Möglichkeit einer spontanen Änderung der Pupillenweite schwerer ausgeschlossen werden kann.

Trotzdem ist die Frage angebracht, ob die strenge Beschränkung der Eppy-Anwendung auf Weitwinkelglaukome bei dieser Sachlage noch gerechtfertigt ist, da die Gefahr der Glaukomprovokation bei Engwinkelglaukomen

vorwiegend durch den Winkelblock infolge der Pupillenerweiterung gegeben ist. So empfiehlt auch FECHNER Adrenalinpräparate beim Winkelblockglaukom im akuten Anfall in Kombination mit Mioticis.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In insgesamt 70 (siebzig) Versuchen an 60 (sechszig) augengesunden Versuchspersonen wurde die pupillenerweiternde Wirkung des Adrenalinpräparates Eppy geprüft.

In k e i n e m Fall fand sich irgendein Anhaltspunkt für eine derartige pupillenerweiternde Wirkung, weder bei isolierter Anwendung noch in Kombination mit Mioticis.

Es wird versucht, diese fehlende Mydriasis auch dem chemischen Aufbau des Eppy zu erklären.

L i t e r a t u r - V e r z e i c h n i s

- eppe L: die Mikroskopie des lebenden Kammerwinkels in fokalem Lichte der Gullstrandchen Nerstlampe, v. Graefes Archiv Ophthalm. 101, 48-66 + 238-256
- ee Pei-Fei: The Influence of Epinephrine and Phenylephrine on Intraocular Pressure, A.M.A.Arch.Ophthalm.60(1958),S.863
- egelmann und Fischer: Effect of Boric Acid and Bisulfite on the Rate of Oxidation of Epinephrine, Pharmasc 51,210 (1962)
- egelmann und Fischer: Stabilization of Epinephrine against Sulfite Attack, J. Pharm. Sci. 51, 206-210 (1962)
- lebeck und Diehl: Verlauf medikamentöser Mydriasis und Miosis unter Stabilisierung der übrigen pupillomotorischen Bedingungen, v. Graefes Archiv,Ophthalm. 168, 157-174 (1965)
- piers F: Eppy, a New Adrenalinpreparation in the treatment of open-angle glaucoma, Acta Ophthal.(Copenhagen), 41, S. 247 (1963)
- ein H-J: über den Einfluß von adrenalinhaltigen Augentropfen auf den intraocularen Druck bei normalen und an Glaukomekrankten Augen Klin. Mbl.Augenheilk. 149,725-736 (1966)

- Thiel R: Zur Wirkung des Adrenalins auf den Binnendruck des Glaukomauges über die pupillenerweiternde Wirkung verschiedener Sympathicusreizmittel,
Klin. Mbl. Augenheilk. 72, 534 (1923)
 "- "- 108, 10-39 (1942)
- Troncoso M.U: Gonioscopy and its clinical applications
Am.J.Ophthal. 8, 433-499 (1925)
- Shaffer Dr. R. u.
S. Riegelmann: A New Stabilized Form of Epinephrine for the
Treatment of Open-Angle Glaucoma
A.M.A. Arch. Oph. 66 (1961), p. 232-235
- Wessely K: über die Wirkung des Suprarenins auf das Auge
Ber.dtsch.ophtal.Ges.Heidelberg 1900, 28,
69-83 (1901)
über ein neues Verfahren der graphischen Registrierung des Augendruckes und einige mit ihm erhaltene Resultate
Ber.dtsch.ophtal.Ges.Heidelberg 1906, 33, 361-364
(1907)

L e b e n s l a u f

Am 1.1.1931 wurde ich, Assad O u l a b i als Sohn des Moustafa und der Fatima O u l a b i in Aleppo/Syrien geboren.

Mein Vater war von Beruf Schreiner und starb, als ich vier Jahre alt war. Meine Mutter lebt und ist Hausfrau.

Im Jahre 1956 legte ich das Abitur ab. In Heidelberg begann ich im Sommersemester 1957 das Med'zinstudium. Am 8.3.1962 legte ich das Physikum und am 30.10.1965 das medizinische Staatsexamen in Erlangen ab.

Vom 1.1. bis 31.3.1966 war ich als Medizinalassistent an der Universitäts-Augenklinik Erlangen und vom 1.4. bis 31.12.1966 an der Universitäts-Hautklinik Erlangen.

Ab 1.1.1967 bin ich fortlaufend an der Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten Bayreuth tätig.



**BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÖLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5**